

## **ЭКСПРЕССИЯ РНК РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D В ТКАНИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Ходьков К.А., Косинец А.Н., Сачек М.Г.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

Папиллярный рак щитовидной железы является наиболее распространенной злокачественной патологией щитовидной железы (ЩЖ). Прогноз заболевания при высоко дифференцированном папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ), как правило, относительно хороший, пятилетняя выживаемость достигает 90-95%(1). В тоже время у части больных происходит дедифференциация опухоли, что значительно снижает эффективность лечебных мероприятий (2). Поэтому в последние годы в стадии разработки находятся новые методы адьювантной терапии при раке ЩЖ. Витамин D3 и его синтетические аналоги в последнее время показали свою эффективность в экспериментах по лечению карцином простаты, печени и молочной железы (3,4,5). Активный витамин D3 является важным элементом регуляции дифференциации и роста клеток во многих органах и тканях. Действие активного витамина D3 ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) реализуется посредством связывания с рецептором витамина D. Кроме прямого действия на процесс транскрипции, регуляция дифференциации клеток витамином

D происходит в результате воздействия и на другие пути передачи сигнала, включая протеины G, метаболизм фосфоинозотида и протеинкиназу G (6).

Количественное изучение содержания информационной РНК рецептора витамина D проводилось методом количественной RT-PCR в реальном времени (Taq Man). С этой целью была произведена экстракция РНК из нормальных, неизмененных фолликулярных клеток щитовидной железы (n=5), клеток первичной папиллярной карциномы щитовидной железы (n=16) и клеток метастазов папиллярной карциномы ЩЖ в шейные лимфатические узлы (n=7). Все ткани были получены от пациентов, проходивших хирургическое лечение в отделении хирургической эндокринологии Уппсальского университета, Швеция. Все образцы тканей хранились в жидком азоте. Общая РНК была экстрагирована с использованием TRIzol Reagent (Gibco BRL) в соответствии с инструкцией производителя. Комплементарная ДНК была синтезирована с помощью first strand cDNA synthesis kit (Amersham/Pharmacia Biotech). Уровни экспрессии рецептора к витамину D были сравнены с уровнями GAPDH (глицеральдегид 3 фосфат дегидрогеназа) в каждом образце. Количественная RT-PCR была выполнена на ABI PRISM Sequence Detecting System (Applied Biosystems). Специфические праймеры и связанные с флуоресцентными метками олигонуклеотидные пробы для комплементарной ДНК рецептора к витамину D и GAPDH были: (5' - 3')

VDR-F: GCA TCC AAA AGG TCA TTG GC

VDR-R: TCA CGT CAC TGA CGC GGT AC

VDR-probe: CCT GGA CCT GTG GCA ACC AAG ACT ACA;

GAPDH-F: GAA GGT GAA GGT CGG AGT C

GAPDH-R: GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC

GAPDH-probe: CAA GCT TCC CGT TCT CAG CC.

Все данные представлены как mean±SEM. ANOVA с последующим Fishers PLSD были использованы для вычисления разницы между обследованными группами.  $p < 0,05$  считалось достоверным. Все расчеты проводились при помощи программы Statview. Результаты количественной RT-PCR для рецептора витамина D показали значительную разницу между 3 группами образцов. Средний уровень соотношения PBD/GAPDH был значительно выше в первичных опухолях ПРЩЖ ( $17,7 \pm 10,0$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с как с нормальной тканью ЩЖ ( $5,9 \pm 2,4$ ) так и метастазов ПРЩЖ в шейные лимфоузлы ( $1,5 \pm 0,3$ ).

Корреляции между уровнями PBD/GAPDH, стадией заболевания, возрастом и полом пациентов не было выявлено.

Таким образом в ткани ПРЦЖ происходит активный синтез рецептора к витамину D, что свидетельствует о важной роли метаболизма витамина D в патогенезе этого заболевания.

Литература:

1. Gimm D., Dralle H. Differentiated thyroid carcinoma // In book: Surgical treatment – Evidence based and Problem-Oriented. Rene G. Holzheimer, John A. Mannick (eds.). - 2001. - p. 443-450.
2. Goretzki P.E., Simon D., Frilling A., Witte J., Reiners C., Grussendorf M. et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid carcinoma // British Journal of Surgery. - 1994. - Vol.80 - p. 1131-1134.
3. Miller G.J., Stapleton G.E., Hedlund T.E., Moffatt K.A. Vitamin D receptor expression, 24-hydroxylase activity, and inhibition of growth by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in seven human prostatic carcinoma cell lines // Clinical Cancer Research. - 1995. - Vol.1. - p.997-1003.
4. Pourgholami M.H., Akhter J., Lu Y., Morris D.L. In vitro and in vivo inhibition of liver cancer cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3 // Cancer Letters. - 2000. - Vol.151(1). - p.97-102.
5. Verlinden I., Verstuyf A., Van Camp M., Marcelis S., Sabbe K., Zhao X.Y., De Clercq P., Vandevale M., Bouillon R. Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo // Cancer Research. - 2000. - Vol 60(10). - p 2673-2679.
6. Studzinski G.P., McLane J.A., Uskokovic M.R. Signaling pathways for vitamin-D induced differentiation: implications for therapy of proliferative and neoplastic diseases // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. - 1993. - Vol.3. - p. 279-312.